

## Первично-множественные опухоли (обзор литературы)

Степанова Ю.А., Калинин Д.В., Вишневский В.А.

ФГБУ "Институт хирургии им. А.В. Вишневского" Минздрава России, Москва, Россия

## Multiple Primary Neoplasms (Literature Review)

Stepanova Yu.A., Kalinin D.V., Vishnevsky V.A.

A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russia

Первично-множественные опухоли – это независимое возникновение и развитие у одного больного двух или более новообразований. При этом пораженными могут быть не только разные органы различных систем, но и парные (молочные железы, легкие и др.), а также мультицентрически один орган. Первично-множественные опухоли могут быть синхронными и метасинхронными. В последние годы отмечено увеличение частоты множественных новообразований. Факторами, влияющими на рост заболеваемости злокачественными первично-множественными опухолями, являются: увеличение средней продолжительности жизни как в целом, так и после успешного лечения онкологических заболеваний; возрастание интенсивности канцерогенных воздействий, урбанизация, накопление наследственной отягощенности, улучшение диагностики онкологических заболеваний.

Недостаточная информированность врачей о возможности множественного опухолевого поражения зачастую является причиной того, что после выявления одной злокачественной опухоли не принимается во внимание возможность существования других опухолей и поэтому в некоторых случаях не производится целенаправленное исследование других отделов органа, в котором развилась опухоль, а также других органов. Также, учитывая возможность развития метасинхронных опухолей, важным аспектом тактики ведения больных с данной патологией должен стать послеоперационный мониторинг состояния пациента.

**Ключевые слова:** первично-множественные опухоли, классификация, клиника, диагностика, особенности тактики ведения.

\*\*\*

Primary multiple tumors are an independent emergence and development two or more neoplasms in one patient. Thus can be the struck not only different bodies of various systems, but pair bodies (mammary glands, lungs, etc.) also, and one body with multicentric defeat. Primary multiple tumors can be synchronous and metachronous. The increase in frequency of multiple neoplasms is noted in recent years. The factors influencing growth of incidence of malignant primary multiple tumors are: increase in average duration of life as in general, and after successful treatment of oncological diseases; increase of intensity of cancerogenic influences, urbanization, accumulation of a hereditary burdenness, improvement of diagnosis of oncological diseases.

Insufficient knowledge of doctors of possibility of multiple tumoral defeat, often, is the reason of that after detection of one malignant tumor possibility of existence of other tumors isn't taken into account and therefore purposeful research of other parts of body in which the tumor, and also other bodies developed in certain cases isn't made. Also, considering the opportunity of development of metachronous tumors, postoperative monitoring of the patient condition has to become an important aspect of tactics of treatment of the patients with this pathology.

**Для корреспонденции:** Степанова Юлия Александровна – 117997 Москва, ул. Б. Серпуховская, 27, Институт хирургии им. А.В. Вишневского. Тел. +7-499-236-44-14. E-mail: stepanovaua@mail.ru

**Степанова Юлия Александровна** – доктор мед. наук, старший научный сотрудник отдела лучевых методов диагностики и лечения ФГБУ "Институт хирургии им. А.В. Вишневского" МЗ РФ, Москва; **Калинин Дмитрий Валерьевич** – канд. мед. наук, заведующий отделением патологической анатомии ФГБУ "Институт хирургии им. А.В. Вишневского" МЗ РФ, Москва; **Вишневский Владимир Александрович** – доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной хирургии №2 ФГБУ "Институт хирургии им. А.В. Вишневского" МЗ РФ, Москва.

**Contact:** Stepanova Yulia Aleksandrovna – 117997, B. Serpikhovskaya str., 27, Moscow, Russia, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery. Phone: +7-499-236-44-14. E-mail: stepanovaua@mail.ru

**Stepanova Yulia Aleksandrovna** – doct. of med. sci., a senior researcher of department of radiology methods of diagnostics and treatment of A.V. Vishnevsky Institute of Surgery. **Kalinin Dmitry Valerievich** – cand. of med. sci., Head of Patological Anatomy Department, A.V. Vishnevsky Surgery Institute; **Vishnevsky Vladimir Aleksandrovich** – doct. of med. sci., professor, chief of the Abdominal Surgery Department №2 of A.V. Vishnevsky Institute of Surgery.



**Key words:** primary multiple tumors, classification, clinic, diagnostics, features of tactics of treatment.

\*\*\*

Первично-множественные опухоли (ПМО) – это независимое возникновение и развитие у одного больного двух или более новообразований. Совокупный анализ данных литературы дает возможность представить следующие характеристики ПМО [1–9]:

- имеют различное или одинаковое тканевое происхождение (гистогенез);
- имеют различный или одинаковый биологический потенциал (злокачественные, доброкачественные или их различные комбинации);
- имеют различное или одинаковое гистологическое строение;
- локализованы в одном органе (или парных органах) одной системы, в разных органах одной системы либо в разных органах различных систем;
- выявлены одновременно (синхронно), последовательно (метахронно) или комбинированно (синхронно-метахронно, метахронно-синхронно либо синхронно-метахронно-синхронно);
- исключают возможность рецидива, прорастания и/или метастаза одной (или нескольких) и той же опухоли.

К настоящему времени опубликовано значительное число работ по множественным опухолевым поражениям различных органов и систем. Еще на рубеже X и XI веков Абу Али ибн-Сина (Авиценна) описал случай двухстороннего поражения молочной железы. Им высказана догадка, что двухстороннее поражение раком этих органов может быть результатом независимого друг от друга возникновения опухолей либо результатом метастазирования (приведено по Гореликовой О.Н., 1992 [10]). Первое упоминание о первично-множественных злокачественных опухолях было в 1793 г., когда J. Pearse описал случай возникновения у пациентки метахронного рака обеих молочных желез и матки (приведено по Кудряшовой Л.Н. и соавт., 2012 [11]). Основоположником учения о первичной множественности опухолей считают Т. Billroth, который в 1889 г. располагал 30 наблюдениями и впервые дал определение первичной множественности опухолей, именно ему приписывается формулировка трех обязательных условий дифференциальной диагностики первично множественных злокачественных опухолей, которые в отличие от вторично множественных (метастатических) должны иметь различную гистологическую структуру, располагаться в различных органах и каждая вызывать собственные метастазы [1]. В отечественной литературе первые описания принадлежат А.А. Серебрякову (1849) (приведено по Слинчак

С.М., 1968 [6]) и Ф.Н. Чарушину (1899), который описал случай первично-множественного рака пищевода (приведено по Агабекян Г.О. и соавт., 2014 [12]). В 1932 г. S. Warren и O. Gates опубликовали данные уже о 1259 случаях ПМО [2]. К 1961 г. С.С. Moertel и соавт. сообщают, что число первично множественных злокачественных опухолей, приведенных в мировой литературе, превышает 10 000 [5]. В 1985 г. финские исследователи, проанализировав материал финского Реестра рака за период 1953–1979 гг. (279 745 больных раком, 774 518 людей с высоким риском развития), выявили 5871 новый случай первично-множественного рака [13]. При анализе данных 67 746 случаев рака яичников, зарегистрированных в различных регионах Соединенных Штатов Америки, за период 1992–1997 гг. первично-множественный рак выявили в 11 073 случаях [14]. Швейцарские исследователи проанализировали данные из Швейцарского ракового регистра Vaud и Neuchâtel (885 000 жителей) в период 2005–2010 гг. Было зарегистрировано 24 859 случаев первичного рака, из них первично-множественный рак выявили у 3127 (13%) больных, в 578 (2.3%) случаях это были синхронные опухоли [15]. В России в 2012 г. впервые выявлено 29 763 первично-множественные опухоли (20,8 на 100 000 населения), тогда как в 2011 г. их число составляло 24 774 случая. ПМО в России составляют 5,7% всех впервые выявленных злокачественных новообразований. Синхронные опухоли составляют 30,1% [16].

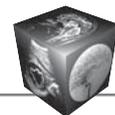
Имеющиеся в литературе сообщения носят различный характер: многие содержат данные лишь об отдельных казуистических случаях, другие основываются на сводных патологоанатомических данных [17], в третьей группе исследований даются статистические обобщения крупных клинических материалов [18–22].

В отечественной литературе исследование Г.Г. Непряхина является первым статистическим обобщением патологоанатомических материалов мировой литературы, касающихся вопроса первично множественных злокачественных опухолей, сделана попытка их классификации [23].

Далее различные исследователи, включая и отечественных, работали над вопросом классификации ПМО.

Е.А. Цель (1947) считала необходимым различать [3]:

- первично множественные злокачественные опухоли одного и того же органа или парных симметричных органов;
- первично множественные злокачественные опухоли различных органов, функционально связанных друг с другом;



**Таблица 1.** Классификация первично-множественных опухолей (В.Г. Бебякин, 1974)

Признак классификации	Вид опухоли
I. По сочетаниям (характеру проявления)	1) доброкачественные; 2) доброкачественные и злокачественные; 3) злокачественные
II. По последовательности выявления во времени	1) синхронные; 2) метасинхронные; 3) синхронно-метасинхронные; 4) метасинхронно-синхронные
III. По функциональным взаимосвязям	1) функционально-зависимые; 2) гормонально-зависимые; 3) несистематизированные
IV. По тканевой принадлежности	1) одной тканевой принадлежности; 2) разной тканевой принадлежности
V. По гистологической структуре	1) одной гистологической структуры; 2) разной гистологической структуры
VI. По локализации	1) одного и парных органов; 2) различных органов одной системы; 3) органов различных систем

• первично множественные злокачественные опухоли различных органов, не имеющих непосредственной зависимости друг от друга.

Н.Н. Петров (1947) различает первичную множественность опухолей местную (т.е. в одной области тела) и раздельную (в разных органах), симметричную (чаще всего на лице), одновременную (синхронную) и последовательную (метасинхронную) [4].

Как видно, и в этих группировках предусматриваются особенности локализации опухолей с выделением симметричных поражений и опухолей парных органов. В группировке Е.А. Цель (1947) отражена необходимость учета функциональных связей пораженных органов, а у Н.Н. Петрова (1947) – последовательность развития узлов опухоли. Представляется, что каждая из этих группировок, отдельно взятая, недостаточна для детальной характеристики первично множественных злокачественных опухолей, встречающихся в практике: при их объединении можно получить более полное представление о природе изучаемого патологического процесса. Однако и в этом случае в них остаются не отраженными тканевое происхождение и гистологическая структура опухолей.

Более прогрессивной в своей оценке является классификация, предложенная С.Г. Moertel (1964), в которой значительное место отведено этиопатогенетическому критерию. Она представляется в следующем виде [24]:

1. Первично множественные злокачественные опухоли мультицентрического происхождения:

- а) в одной ткани и органе;
- б) в одной ткани, непрерывно распространяющейся на различные органы;
- в) парных органах.

2. Первично множественные злокачественные опухоли различных тканей или органов.

3. Первично множественные злокачественные опухоли мультицентрического происхождения в сочетании с опухолевыми поражениями других различных тканей или органов.

Однако рекомендуемая классификацией группировка первично множественных злокачественных опухолей может быть осуществлена только после тщательного патологоанатомического и гистологического их изучения.

Было предложено много классификаций ПМО [3, 4, 6, 24, 25], однако все имеющиеся классификации не могут быть использованы при изучении множественных доброкачественных опухолей, а также сочетаний доброкачественных со злокачественными. В связи с этим В.Г. Бебякин предложил новый вариант классификации ПМО (табл. 1) [7].

Особенностью данной классификации в отличие от имеющихся ранее является то, что автором приводятся сочетания злокачественных, злокачественных и доброкачественных, множественных доброкачественных и злокачественных опухолей. Важным явилось и дополнительное деление множественных опухолей по функциональным взаимосвязям на функционально-зависимые, гормонально-зависимые и несистематизированные.

Таким образом, эту большую и весьма разнообразную совокупность множественных поражений можно разделить на 3 основные группы: первично множественные злокачественные опухоли, множественные доброкачественные опухоли и сочетания злокачественных и доброкачественных опухолей. Каждая из этих групп в свою очередь разделяется в зависимости от локализации на опухолевые поражения одного или парных орга-



нов, разных органов одной системы и органов различных систем.

Чаще всего выявляют 2 опухоли. Случаи тройной локализации встречаются в 5–8% наблюдений [11, 26, 27]. Наличие у одного больного 4 [28, 29], 5, 6 и более опухолей является редким и представляется казуистикой. Максимальное число поражений описано Х. Ли и соавт., на протяжении 38 лет они выявили у одной пациентки 9 различных опухолей, который были как синхронными, так и метастатическими [30].

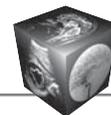
Синхронными считают 2 и более злокачественные опухоли, выявленные одновременно в срок до 2 мес, при метастатическом – более 2 мес [8], метастатическими – опухоли, выявленные через промежуток времени, превышающий 6-месячный срок [16]. Вопрос временных границ между синхронностью и метастатичесностью длительное время был открытым. В настоящее время большинство авторов считают наиболее достоверным и приемлемым интервалом выявления метастатических опухолей период более 6 мес. В сущности установить точные границы, как правило, не представляется возможным. В настоящее время метастатические опухоли всех локализаций преобладают над синхронными.

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями первично-множественные новообразования чаще всего встречаются в толстой кишке [31–33]. Различные виды полинеоплазий этой локализации в совокупности составляют от 1,5 до 16%, по сведениям разных авторов [18]. Колоректальный рак при первично-множественных злокачественных опухолях выявляют синхронно у 27,7% больных, метастатическим – у 64,6%, средний интервал 7,2 года [34]. Предоперационная диагностика не всегда позволяет выявить вторую опухоль, и нередко синхронная опухоль выявляется метастатическим. По данным P.J. Finan и соавт., только 42% синхронных опухолей толстой кишки диагностируют на дооперационном этапе, 24% диагностируют в ходе операции и 34% выявляются как случайная находка при морфологическом исследовании [35]. При сочетании его с опухолями других органов метастатический рак толстой кишки в 51,1% является второй локализацией. Чаще рак толстой кишки при первично-множественных злокачественных опухолях диагностируют у женщин (65,4%), причем в основном колоректальный рак у них сочетается с новообразованиями репродуктивной сферы (половые органы и молочные железы) – в 63,5% наблюдений. У мужчин рак толстой кишки чаще диагностируют вместе с опухолями желудочно-кишечного тракта (71,1%) [34].

У большинства больных первично-множественным синхронным раком желудка выявляются

2 синхронные опухоли (95,8%), 3 и более новообразования выявляют крайне редко (4,2%) ( $p < 0,001$ ). Наиболее часто вторые опухоли выявляют в следующих анатомо-функциональных системах: пищеварительная система – 38,3%, респираторная система – 18,3%, половые органы – 15%, мочевыделительная система – 14,2%, система кожи, включая молочную железу, – 10%. У больных мужского пола, страдающих раком желудка, вторые синхронные злокачественные опухоли наиболее часто выявляют: в легком – 22,1%, почке – 13,9%, пищеводе – 9,3%, толстой кишке – 9,3% и прямой кишке – 6,9%, а у лиц женского пола: в толстой кишке – 23,5%, матке – 17,6%, прямой кишке – 14,7%, молочной железе – 11,7%, коже – 8,8% и яичниках – 8,8% [36]. С.В. Wu и соавт. считают, что у мужчин, больных раком желудка, впоследствии чаще развивается рак предстательной железы (19,5%), толстой кишки (18,2%) и печени (14,3%), а у женщин чаще развивается рак толстой кишки (31,9%), груди и шейки матки (22,7%). У пациентов с метастатическими вторичными опухолями была большая распространенность по сравнению с синхронным первичным раком опухоли и худший прогноз выживания [37].

С.Я. Максимовым были изучены данные 18 800 больных злокачественными опухолями тела матки (2157), молочной железы (8167), шейки матки (3812), яичников (1992), толстой кишки (2072), вульвы (520) и влагалища (80), находившихся на лечении в НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова за период с 1960 по 1999 г. Первичная множественность злокачественных опухолей была выявлена в 714 (3,8%) случаях среди этих больных. При анализе разнообразных сочетаний ПМО к гормоно- и диетозависимым были отнесены 75% из них, к радиоиндуцированным – 11% и к вирусозависимым полинеоплазиям – 9%. На долю остальных наблюдений пришлось не более 5% всех случаев. Общим фактором риска гормонозависимых опухолей органов репродуктивной системы (рак тела матки, молочной железы и яичников) является выраженная хроническая гиперэстрогения, что особенно характерно для больных раком тела матки. Больные раком толстой кишки не имеют достоверных признаков эстрогенной зависимости. По всей видимости, патогенетическая общность гормонозависимых опухолей органов репродуктивной системы и рака толстой кишки (и особенно рака ободочной кишки) объясняется эндокринными нарушениями метаболического характера. Радиоиндуцированные полинеоплазии возникают через 5 лет и более после лучевого лечения рака шейки матки. Обращают на себя внимание длительные интервалы между окончанием лучевого



лечения рака шейки матки и клиническими проявлениями метакронной опухоли: от 6 до 32 лет. В возникновении плоскоклеточных новообразований шейки матки, вагины и вульвы ведущая роль принадлежит экзогенным факторам, передающимся половым путем (инфицирование вирусом папилломы человека – HPV – возможно после синергизме с вирусом герпеса 2-го серотипа) [38].

S.K. Ma и соавт. описывают анализ данных предоперационного обследования и комбинированного хирургического и лучевого лечения 43 пациенток с синхронным первично-множественным раком эндометрия и яичников. Рецидив после лечения развился у 15 (34,9%) больных [39].

По данным С.Ю. Сидоренко и соавт., многолетние наблюдения за больными со злокачественными опухолями молочных желез выявили у значительной части из них первично-множественные неоплазии. Из 382 больных, пролеченных в 1999 г. по поводу рака молочной железы, у 40 (10,5%) выявлены первично-множественные процессы, в том числе у 4 (9,8%) женщин первичная множественность представлена тремя локализациями. Сроки выявления последующих опухолей составляют от 1,5 до 42 лет [40].

В структуре первично-множественного рака мочеполовых органов у мужчин чаще всего наблюдали сочетание двух злокачественных новообразований мочеполовых органов (29,2%), опухоли желудочно-кишечного тракта (25,0%) и опухоли области головы, шеи и кожи (25,5%) соответственно. У женщин наиболее часто отмечалось сочетание рака мочевых органов с опухолями женской репродуктивной системы (60,7%>) и желудочно-кишечного тракта (18,0%). Больные с первично-множественными новообразованиями предстательной железы, мочевого пузыря и почки составляли 6,4, 5,2 и 4,6% от числа всех пациентов с данной локализацией опухолевого процесса соответственно [41].

При первично-множественном раке с поражением щитовидной железы карциномы щитовидной железы и злокачественные опухоли других локализаций выявлялись метакронно в 68,7% случаев. При полинеоплазиях с поражением щитовидной железы в 33,0% случаев имеет место сочетание рака щитовидной железы с карциномами других эндокринных желез и гормонозависимых органов. Имеют место особенности сочетания карцином щитовидной железы и других органов по полу и возрасту больных. При метакронном поражении первая опухоль возникала достоверно в более молодом возрасте ( $p = 0,000$ ), нежели при синхронном (четвертая декада и шестая декада). У женщин в 28,4% случаев наблюдается сочетание

рака щитовидной железы с карциномой молочных желез [42].

Среди 2546 больных раком кости шведские исследователи выявили 171 случай второй опухоли (преимущественно метакронный рак). Среди гистологических типов саркома Юинга показала самый высокий риск развития второй опухоли. Молодой возраст являлся фактором повышенного риска. После первичных опухолей кости преимущественно выявляли опухоли мягких тканей и эндокринных желез. Риск развития второй опухоли в костях был отмечен после рака пищеварительного тракта, почек и нервной системы. Также дополнительным фактором развития второй опухоли в кости или мягких тканях может быть синдром Li-Fraumeni [43].

Развитие в одном организме двух, трех, а иногда и большего числа злокачественных опухолей свидетельствует об индивидуальных особенностях больного или о специфических влияниях на организм среды его обитания. В последние годы отмечено увеличение частоты множественных новообразований. Факторами, влияющими на рост заболеваемости злокачественными ПМО, являются: увеличение средней продолжительности жизни как в целом, так и после успешного лечения онкологических заболеваний; возрастание интенсивности канцерогенных воздействий, урбанизация, накопление наследственной отягощенности, улучшение диагностики онкологических заболеваний. Не существует единого мнения о конкретных причинах развития ПМО (исключением не являются и единичные опухоли). Все больше пациентов выживают после лечения первичного заболевания, продолжительность жизни населения увеличивается, оказание медицинской помощи становится более доступным, разработаны сложные диагностические технологии – все это приводит к повышению частоты выявления вторых и последующих опухолей. Риск развития вторых и последующих опухолей повышен у пациентов, которые уже получили лечение по поводу злокачественного новообразования, по сравнению с популяцией здоровых. Это можно объяснить снижением иммунитета после специфического противоопухолевого лечения и канцерогенным воздействием противоопухолевого, химио- и лучевого лечения. Одну из ведущих ролей в развитии злокачественных ПМО играет снижение иммунного статуса. В организме больных возникает сложная иммунологическая перестройка: с одной стороны, имеет место иммунодепрессия, обусловленная имеющимся образованием, с другой – повышение иммунологической реактивности. Изучение иммунитета у больных злокачественными ПМО показы-



вают определенное значение иммунологического статуса при развитии первично-множественных злокачественных опухолей и, в частности, для прогноза вероятности возникновения и особенностей течения второй и последующих опухолей [44].

Клиническая картина первично-множественного рака неспецифична и зависит от локализации опухолей, характера роста, наличия регионарных и отдаленных метастазов. При синхронных опухолях могут наблюдаться клиническая картина каждой опухоли в отдельности, превалирование одной над другой либо сочетание. При метакронном течении процесса чаще всего характерны проявления, соответствующие солитарным новообразованиям. В случаях развития новообразования на тканях, ранее подвергшихся лучевой терапии, возможно нехарактерное течение опухолевого процесса [12].

Отдельно среди ПМО представлены лица с синдромами МЭН-I, МЭН-II, МЭН-III. Для них характерны опухоли эндокринной системы (синдром множественного эндокринного аденоматоза) [45].

МЭН-I – множественные аденомы паращитовидной и щитовидной желез, карциномы в легких и бронхах, злокачественные опухоли тонкой кишки, злокачественные опухоли коры надпочечника. Высказано предположение, что МЭН-I является результатом генетически детерминированного нарушения дифференцировки ткани невральное гребешка, хотя такая интерпретация, учитывая гистогенез отдельных органов, представляется очень упрощенной.

МЭН-II (синдром Сиппла) – сочетание феохромоцитомы и медуллярного рака щитовидной железы. Одновременно отмечаются гиперплазия паращитовидных желез. Было установлено, что клеткам больных с МЭН-II свойственна повышенная по сравнению с контролем трансформация под действием вирусов. Эти данные согласуются с гипотезой Кнудсона, согласно которой для инициации образования опухоли необходимо вторичное соматическое событие.

МЭН-III – феохромоцитома, медуллярный рак щитовидной железы, невромы слизистой оболочки губ, щек, языка, гортани, желудочно-кишечного тракта, мегаколон.

Несмотря на то что при наследственных синдромах обнаруживаются самые различные сочетания ПМО, нельзя считать, что их возникновение обусловлено только наличием синдромальной патологии, т.к. даже суммарная частота всех наследственных синдромов существенно ниже частоты ПМО в популяции. Кроме того, синдромальная теория не объясняет причин феномена

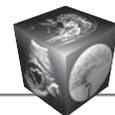
роста заболеваемости ПМО за последние годы, наблюдаемой повсеместно [46].

Диагностика ПМО в целом не отличается от рутинной диагностики единичных солитарных новообразований и включает в себя жалобы, сбор анамнеза, объективные данные, ультразвуковое исследование, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, морфологическую верификацию. Тем не менее своевременная диагностика множественности опухолевого процесса достаточно часто является проблематичной. Анализ данных литературы свидетельствует о высоком проценте диагностических ошибок, приводящих в ряде случаев к необоснованному отказу от хирургического лечения, когда множественные опухоли трактуются как метастазы [47]. Основная причина заключается в том, что после выявления одной злокачественной опухоли не принимается во внимание возможность существования других опухолей и поэтому в некоторых случаях не производится целенаправленное исследование других отделов органа, в котором развилась опухоль, а также других органов [34]. Целесообразно применять все возможные методы обследования, как инструментальные, так и лабораторные.

Важным моментом является послеоперационное мониторирование состояния больных данной группы. Основой ранней диагностики является не только инструментальное исследование, как таковое, но и определение показаний к его проведению и четкое установление сроков. Профилактические осмотры, по мнению Е.П. Рыбина и соавт. (1986), должны проводиться не реже чем 2 раза в год с целью своевременного выявления метакронного образования. Значительный временной интервал возникновения метакронных опухолей обуславливает необходимость обязательного диспансерного наблюдения на протяжении всей жизни больного [48].

Подводя итог своим исследованиям, некоторые авторы предлагают схемы наблюдения онкологических больных после радикального лечения с целью диагностики метакронных опухолей, в них указываются органы, в которых, наиболее вероятно, могут возникнуть метакронные опухоли (табл. 2) [46].

Такие схемы, разумеется, дают практическому онкологу некоторое представление о возможном метакронном новообразовании, но не решают проблем, связанных с примерными сроками их возникновения, не учитывают факторы риска, пола больных, причины развития множественных опухолей, а в конечном итоге не позволяют дифференцированно подойти к каждому наблюдаемому онкологическому больному.



**Таблица 2.** Схема обследования онкологических больных по выявлению множественных опухолей

Локализация первой опухоли	Подлежат обследованию с целью выявления второй опухоли
Молочная железа	Вторая молочная железа, матка, желудок, кожа, яичники
Желудок	Молочные железы, матка, толстая кишка, кожа
Матка	Молочные железы, желудок, кожа, яичники
Яичники	Молочные железы, матка, желудок, толстая кишка
Кожа	Молочные железы, матка, желудок, толстая кишка
Толстая кишка	Желудок, матка, кожа

Вышеприведенные данные позволяют говорить о необходимости пожизненного мониторинга состояния здоровья онкологических больных с привлечением узких специалистов. И здесь различные методы лучевой диагностики, безусловно, выходят на первый план.

Лечение больных первично-множественными злокачественными опухолями представляет немалые трудности. К сожалению, на сегодняшний день сохраняется порочная практика рассматривать больных первично-множественными злокачественными новообразованиями как инкурабельных, что ведет к отказу от радикального противоопухолевого лечения [41, 49].

По данным В.И. Чиссова, отправными точками при выборе лечебной тактики у таких больных служат [12]:

- 1) синхронное или метасинхронное выявление опухоли;
- 2) локализация, стадия, гистогенез каждой из них;
- 3) прогноз каждой из выявленных опухолей;
- 4) возраст и соматическое состояние больного, наличие нарушений, обусловленных опухолью;
- 5) реальная оценка возможностей противоопухолевых воздействий применительно к каждой выявленной опухоли и их сочетанного применения.

Если состояние больного позволяет, необходимо лечить все опухоли параллельно либо последовательно.

При планировании терапии первично-множественных злокачественных опухолей следует с особой объективностью оценивать возможности каждого метода противоопухолевого лечения, факторы, ограничивающие его применение, и риск возникновения осложнений. Нельзя добиться высокой степени непосредственного воздействия, подавления роста одной или всех опухолей любой ценой без учета прогноза относительно каждой из них.

Прогноз в лечении синхронных опухолей значительно ниже по сравнению с метасинхронными, несмотря на некоторые обнадеживающие индивидуальные результаты. Результаты лечения метасинхронных опухолей достоверно не отличаются от результатов лечения солитарных опухолей.

Только скорейшее использование агрессивных методов лечения является успешным с точки зрения выживаемости [50].

### Заключение

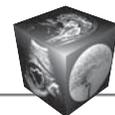
ПМО – это независимое возникновение и развитие у одного больного двух или более новообразований. При этом пораженными могут быть не только разные органы различных систем, но и парные (молочные железы, легкие и др.), а также мультицентрически один орган. В последние годы отмечено увеличение частоты множественных новообразований. Факторами, влияющими на рост заболеваемости злокачественными ПМО, являются: увеличение средней продолжительности жизни как в целом, так и после успешного лечения онкологических заболеваний; возрастание интенсивности канцерогенных воздействий, урбанизация, накопление наследственной отягощенности, улучшение диагностики онкологических заболеваний. Зачастую недостаточная информированность врачей о возможности множественного опухолевого поражения является причиной того, что после выявления одной злокачественной опухоли не принимается во внимание возможность существования других опухолей и поэтому в некоторых случаях не производится не только целенаправленное исследование других отделов органа, в котором развилась опухоль, но и других органов. В этом случае на первый план выходят врач-диагносты и именно знание данной патологии, ее особенностей позволит оказать пациенту своевременную и квалифицированную помощь.

### Список литературы

1. Billroth T. Die allgemeine Chirurgie, Pathologie und Therapie. Berlin, 1889. 908 p.
2. Warren S., Gates O. Multiple primary malignant tumours. Am. J. Cancer. 1932; 16: 1358–1413.
3. Цель Е.А. Первично-множественные злокачественные опухоли: Дис. ... канд. мед. наук. Л., 1947. 156 с.
4. Петров Н.Н. Первичная одиночность и множественность злокачественных опухолей. Злокачественные опухоли. Л., 1947; Т. 1. Ч. 1: 260–263.
5. Moertel C.G., Dockerty M.B., Baggenstoss A.H. Multiple primary malignant neoplasms. I. Introduction and presentation of data. Cancer. 1961; 14: 221–230.



6. Слинчак С.М. Множественные злокачественные опухоли. Киев: Здоров'я, 1968. 191 с.
7. Бебякин В.Г. Первично-множественные опухоли по материалам Башкирского онкодиспансера: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 1974. 19 с.
8. A Review of the Definition for Multiple Primary Cancers in the United States. Workshop Proceedings From December 4–6, 2002, in Princeton, New Jersey. Ed. Howe H.L. Springfield (IL): North American Association of Central Cancer Registries, May 2003. 40 p.
9. Онкология: Национальное руководство. Гл. ред. акад. РАМН В.И. Чиссов и акад. РАН и РАМН М.И. Давыдов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008: 537–539.
10. Гореликова О.Н. Первично-множественные злокачественные опухоли. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 1992; 4 (3): 53–62.
11. Кудряшова Л.Н., Гайсин А.К., Хуснутдинов Ш.М. и др. Клинический случай: первично-множественные опухоли. Креативная онкология и хирургия. <http://eopcosurg.com/klinicheskij-sluchaj-pervichno-mnozhest> (дата обращения 5.01.2015 г.).
12. Агабекян Г.О., Кропотов М.А., Саприна О.А. и др. Первично-множественный плоскоклеточный рак слизистых оболочек органов головы и шеи (обзор литературы). Современная онкология. 2014; 2: 82–86.
13. Terro L., Pukkala E., Saxén E. Multiple cancer – an epidemiologic exercise in Finland. J. Natl. Cancer Inst. 1985; 75 (2): 207–217.
14. Howe H.L., Weinstein R., Hotes J. et al. Multiple primary cancers of the ovary in the United States, 1992–1997. Cancer. 2003; 97 (10, Suppl): 2660–2675.
15. Levi F., Randimbison L., Rafael B.M. et al. Second primary cancers in the Vaud and Neuchâtel Cancer Registries. Eur. J. Cancer Prev. 2015; 24 (2): 150–154.
16. Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена. Первично-множественные злокачественные опухоли (полинеоплазии). <http://www.mnioi.ru/istorii-patsientov/3985/> (дата обращения 5.01.2015 г.).
17. Goldstein A.E., Rubin S.W. Multiple primary neoplasms; a summary of the literature and report of a case of four primary neoplasms with complete autopsy findings. Bull. Sch. Med. Univ. Md. 1948; 32 (4): 140–149.
18. Kaibara N., Koga S., Jinnai D. Synchronous and metachronous malignancies of the colon and rectum in Japan with special reference to a coexisting early cancer. Cancer. 1984; 54 (9): 1870–1874.
19. Fujii H., Yashige H., Shizumi Y. et al. Multiple primary neoplasms in patients with multiple myeloma and primary macroglobulinemia. Gan. No. Rinsho. 1989; 35 (14): 1661–1664.
20. McKeown K.C. Multiple primary malignant neoplasms. Eur. J. Surg. Oncol. 1991; 17 (5): 429–446.
21. Бехтерева С.А., Важенин А.В. Метахронные первично-множественные опухоли женских половых органов. Роль лучевой терапии в развитии второй опухоли. Вопросы онкологии. 2003; 1: 103–108.
22. Chen K., Wang X., Yang F. et al. Clinical features and treatment outcome of multiple primary lung cancer patients with different imaging performance. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2015; 53 (10): 731–736.
23. Непряхин Г.Г. К вопросу о множественных злокачественных опухолях и их сочетаниях. Казанский медицинский журнал. 1926; 5 (22): 516–523.
24. Moertel C.G. Incidence and significance of multiple primary malignant neoplasms. Ann. N. York Acad. Sci. 1964; 114: 886–895.
25. Абдурасулов Д.М., Никишин К.Е. Первично-множественные опухоли. Ташкент: Медицина, 1968: 180–224.
26. Crail H.W. Multiple primary malignancies arising in the rectum, brain, and thyroid; report of a case. U.S. Nav. Med. Bull. 1949; 49 (1): 123–128.
27. Kunieda K., Hatoh T., Saji S. et al. Triple primary malignancies (malignant melanoma, laryngeal cancer and hepatoma). Gan. No. Rinsho. 1987; 33 (15): 1923–1928.
28. Black B.M., Howe R.F. Multiple (four) primary carcinomas of the breasts, uterus and colon; report of case. Proc. Staff. Meet. Mayo. Clin. 1946; 21 (25): 484–488.
29. Давыденко П.И., Дубова Е.А., Егоров В.И. и др. Первично-множественный синхронный рак: обзор литературы и клиническое наблюдение. Медицинская визуализация. 2010; 6: 133–135.
30. Li X., Kang J., Pan Q. et al. Genetic analysis in a patient with nine primary malignant neoplasms: a rare case of Li-Fraumeni syndrome. Oncol. Rep. 2015. [Epub ahead of print].
31. Кныш В.И., Ананьев В.С., Владанов И.П. Диагностика первично-множественного синхронного рака толстой кишки. Клиническая хирургия. 1987; 5: 17–18.
32. Владанов И.П. Первично-множественные злокачественные новообразования толстой кишки: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1988. 166 с.
33. Расулов А.О., Унгиадзе Г.В., Мамедли З.З. и др. Клинический пример: успешное лечение синхронного рака прямой и сигмовидной кишки с помощью миниинвазивных технологий. Онкологическая колопроктология. 2014; 2: 41–45.
34. Ошейчик В.А. Рак толстой кишки при первично-множественных злокачественных опухолях. М., 2004. 122 с.
35. Finan P. J., Ritchie J. K., Hawley P. R. Synchronous and “early” metachronous carcinomas of the colon and rectum. Br. J. Surg. 1987; 74: 945–947.
36. Свиридов А.А. Рак желудка в аспекте синхронных первично-множественных злокачественных новообразований: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 143 с.
37. Wu C.W., Lo S.S., Chen J.H. et al. Multiple primary cancers in patients with gastric cancer. Hepatogastroenterology. 2006; 53 (69): 463–467.
38. Максимов С.Я. Первично множественные опухоли органов репродуктивной системы. Практическая онкология. 2009; 10 (2): 117–123.
39. Ma S.K., Zhang H.T., Sun Y.C., Wu L.Y. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: review of 43 cases. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2008; 30 (9): 690–694.
40. Сидоренко Ю.С., Шелякина Т.В., Титова Е.В. и др. Проблемы первично-множественных процессов у больных раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2010; 1 (37): 18–22.
41. Леонов О.В. Первично-множественный рак с поражением мочеполювых органов (клиника, диагностика, лечение). М., 2011. 247 с.
42. Афанасьева З.А., Бакунин С.Ф., Петров С.В. Клинико-морфологические особенности полинеоплазий с поражением щитовидной железы. Медицинский альманах. 2010; 3: 66–70.



43. Ji J., Hemminki K. Incidence of multiple primary malignancies among patients with bone cancers in Sweden. *Cancer Res. Clin. Oncol.* 2006; 132 (8): 529–535.
44. Важенин А.В., Бехтерева Е.И., Бехтерева С.А., Гюлов Х.Я. Очерки первичной множественности злокачественных опухолей. Челябинск: Иероглиф, 2000. 213 с.
45. Кузин Н.М., Егоров А.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. Руководство для врачей. М.: Медицина. 2011: 38–48.
46. Ханов А.М. Современные представления о первично-множественных опухолях. Классификации. <http://travelexpress.it/obschaja-onkologija/pervichno-mnozhestviennyje-opuholi.html> (дата обращения 5.01.2015 г.)
47. Первично-множественные злокачественные опухоли: Руководство для врачей; Под ред. Чиссова В.И., Трахтенберга А.Х. М.: Медицина, 2000: 7–29.
48. Рыбин Е.П., Мосидзе Б.А., Немсадзе Г.Г. Первично-множественные злокачественные опухоли толстой кишки, матки и молочной железы. *Вопросы онкологии.* 1986; 32 (9): 43–47.
49. Грецова О.П. Разработка и внедрение системы государственного регистра на территориальном уровне: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 32 с.
50. Di Martino E., Sellhaus B., Hausmann R. et al. Survival in second primary malignancies of patients with head and neck cancer. *J. Laryngol. Otol.* 2002; 116: 831–838.
13. Teppo L., Pukkala E., Saxén E. Multiple cancer – an epidemiologic exercise in Finland. *J. Natl. Cancer Inst.* 1985; 75 (2): 207–217.
14. Howe H.L., Weinstein R., Hotes J. et al. Multiple primary cancers of the ovary in the United States, 1992–1997. *Cancer.* 2003; 97 (10, Suppl.): 2660–2675.
15. Levi F, Randimbison L., Rafael B.M. et al. Second primary cancers in the Vaud and Neuchâtel Cancer Registries. *Eur. J. Cancer Prev.* 2015; 24 (2): 150–154.
16. P.A. Herzen Moscow research oncological institute. Primary and multiple malignant tumors (polyneoplasia). [http://www.mnioi.ru/istorii-patsientov/3985/\(date of the address of 5.01.2015\)](http://www.mnioi.ru/istorii-patsientov/3985/(date%20of%20the%20address%20of%205.01.2015)). (In Russian)
17. Goldstein A.E., Rubin S.W. Multiple primary neoplasms; a summary of the literature and report of a case of four primary neoplasms with complete autopsy findings. *Bull. Sch. Med. Univ. Md.* 1948; 32 (4): 140–149.
18. Kaibara N., Koga S., Jinnai D. Synchronous and metachronous malignancies of the colon and rectum in Japan with special reference to a coexisting early cancer. *Cancer.* 1984; 54 (9): 1870–1874.
19. Fujii H., Yashige H., Shizumi Y. et al. Multiple primary neoplasms in patients with multiple myeloma and primary macroglobulinemia. *Gan. No Rinsho.* 1989; 35 (14): 1661–1664.
20. McKeown K.C. Multiple primary malignant neoplasms. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1991; 17 (5): 429–446.
21. Bekhtereva S.A., Vazhenin A.V. Metachronous primary and multiple tumors of female genitals. Role of radiation therapy in development of the second tumor. *Voprosi onkologii.* 2003; 1: 103–108. (In Russian)
22. Chen K., Wang X., Yang F. et al. Clinical features and treatment outcome of multiple primary lung cancer patients with different imaging performance. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2015; 53 (10): 731–736.
23. Nepryakhin G.G. To a question of multiple malignant tumors and their combinations. *Kazansky Meditsinsky zhurnal.* 1926; 5 (22): 516–523. (In Russian)
24. Moertel C.G. Incidence and significance of multiple primary malignant neoplasms. *Ann. N. York Acad.Sci.* 1964; 114: 886–895.
25. Abdurasulov D.M., Nikishin K.E. Primary multiple tumors. *Tashkent: Meditsina,* 1968:180–224. (In Russian)
26. Crail H.W. Multiple primary malignancies arising in the rectum, brain, and thyroid; report of a case. *U.S. Nav. Med. Bull.* 1949; 49 (1): 123–128.
27. Kunieda K., Hatoh T., Saji S. et al. Triple primary malignancies (malignant melanoma, laryngeal cancer and hepatoma). *Gan. No Rinsho.* 1987; 33 (15): 1923–1928.
28. Black B.M., Howe R.F. Multiple (four) primary carcinomas of the breasts, uterus and colon; report of case. *Proc. Staff. Meet. Mayo. Clin.* 1946; 21 (25): 484–488.
29. Davydenko P.I., Dubova E.A., Egorov V.I. et al. Primary multiple synchronous cancer: review of literature and clinical supervision. *Meditsinskaya vizualizatsiya.* 2010; 6: 133–135. (In Russian)
30. Li X., Kang J., Pan Q. et al. Genetic analysis in a patient with nine primary malignant neoplasms: a rare case of Li-Fraumeni syndrome. *Oncol. Rep.* 2015. [Epub ahead of print].

## References

1. Billroth T. *Die allgemeine Chirurgie, Pathologie und Therapie.* Berlin, 1889. 908 p.
2. Warren S., Gates O. Multiple primary malignant tumours. *Am. J. Cancer.* 1932; 16: 1358–1413.
3. Tsel E.A. Primary multiple malignant tumors: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. L., 1947. 156 p. (In Russian)
4. Petrov N.N. Primary uniqueness and plurality of malignant tumors. *Malignant tumors. L., 1947; V. 1. P.1:* 260–263. (In Russian)
5. Moertel C.G., Dockerty M.B., Baggenstoss A.H. Multiple primary malignant neoplasms. I. Introduction and presentation of data. *Cancer.* 1961; 14: 221–230.
6. Slinchak S.M. Multiple malignant tumors. *Kiev: Zdorov'ya,* 1968. 191 p. (In Russian)
7. Bebyakin V.G. Primary multiple tumors on materials of the Bashkirsky oncology dispensary. *Avtoref. diss. ... cand. of med. sci. Ufa,* 1974. 19 p. (In Russian)
8. A Review of the Definition for Multiple Primary Cancers in the United States. *Workshop Proceedings From December 4–6, 2002, in Princeton, New Jersey.* Ed. Howe H.L. Springfield (IL): North American Association of Central Cancer Registries, May 2003. 40 p.
9. *Oncology: National management.* Eds by akad. RAMS V.I. Chissov and akad. RAS and RAMSD M.I. Davydov. M.: GEOTAR-media, 2008: 537–539. (In Russian)
10. Gorelikova O.N. Primary multiple malignant tumors. *Vestnik ROSC im. N.N. Blochin RAMS.* 1992; 4 (3): 53–62. (In Russian)
11. Kudryashova L.N., Gaysin A.K., Husnutdinov Sh.M. et al. Clinical case: primary multiple tumors. *Creative oncology and surgery.* <http://eoncosurg.com/klinicheskij-sluchaj-pervichno-mnozhest> (date of the address of 5.01.2015). (In Russian)
12. Agabekyan G.O., Kropotov M.A., Saprina O.A. et al. Primary multiple squamous cell cancer of mucous mem-



31. Knysh V.I., Ananyev V.S., Vladanov I.P. Diagnosis of a primary and multiple synchronous cancer of colon. *Clinicheskaya khirurgiya*. 1987; 5: 17–18. (In Russian)
32. Vladanov I.P. Primary multiple malignant neoplasms of colon: Dis. ... kand. med. nauk. M., 1988. 166 p. (In Russian)
33. Rasulov A.O., Ungiadze G.V., Mamedli Z.Z. et al. Clinical example: successful treatment of synchronous cancer of rectum and sigmoid colon by means of minimally invasive technologies. *Oncologicheskaya coloproctologiya*. 2014; 2: 41–45. (In Russian)
34. Osheychik V.A. Colon cancer at primary multiple malignant tumors. M., 2004. 122 p. (In Russian)
35. Finan P. J., Ritchie J. K., Hawley P. R. Synchronous and “early” metachronous carcinomas of the colon and rectum. *Br. J. Surg.* 1987; 74: 945–947.
36. Sviridov A.A. Stomach cancer in aspect of synchronous primary multiple malignant neoplasms. *Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M.*, 2003. 143 p. (In Russian)
37. Wu C.W., Lo S.S., Chen J.H. et al. Multiple primary cancers in patients with gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2006; 53 (69): 463–467.
38. Maximov S.Ya. Primary multiple tumors of reproductive system. *Practicheskaya onkologiya*. 2009; 10 (2): 117–123. (In Russian)
39. Ma S.K., Zhang H.T., Sun Y.C., Wu L.Y. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: review of 43 cases. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2008; 30 (9): 690–694.
40. Sidorenko Yu.S., Shelyakina T.V. Titova E.V et al. Problems of primary multiple processes at patients with cancer of a mammary gland. *Siberskiy onkologicheskii zhurnal*. 2010; 1 (37): 18–22. (In Russian)
41. Leonov O.V. A primary multiple cancer with defeat of urinogenital bodies (clinic, diagnostics, treatment). M., 2011. 247 p. (In Russian)
42. Afanasyeva Z.A., Bakunin S.F., Petrov S.V. Clinico-morfological features of polyneoplasia with damage of thyroid gland. *Meditsinskiy almanakh*. 2010; 3: 66–70. (In Russian)
43. Ji J., Hemminki K. Incidence of multiple primary malignancies among patients with bone cancers in Sweden. *Cancer Res. Clin. Oncol.* 2006; 132 (8): 529–535.
44. Vazhenin A.V., Bekhtereva E.I., Bekhtereva S.A., Gyulov H.Ya. Sketches of primary plurality of malignant tumors. Chelyabinsk: Hieroglyph, 2000. 213 p. (In Russian)
45. Kuzin N.M., Egorov A.V. Neuroendocrine tumors of a pancreas. The management for doctors. M.: *Meditsina*. 2011: 38–48. (In Russian)
46. Khanov A.M. Modern ideas of primary multiple tumors. Cclassifications. <http://travelexpress.lt/obschaja-onkologija/pervichno-mnozhestviennyje-opuholi.html> (date of the address of 5.01.2015) (In Russian)
47. Primary and multiple malignant tumors. The management for doctors. Eds Chissov V.I., Trakhtenberg A.Kh. M.: *Meditsina*, 2000: 7–29. (In Russian)
48. Ribin E.P., Mosidze B.A., Nemsadze G.G. Primary multiple malignant tumors of colon, uterus and mammary gland. *Voprosi oncologii*. 1986; 32 (9): 43–47. (In Russian)
49. Gretsova O. P. Development and deployment of system of the state register at the territorial level: *Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M.*, 2003. 32 p. (In Russian)
50. Di Martino E., Sellhaus B., Hausmann R. et al. Survival in second primary malignancies of patients with head and neck cancer. *J. Laryngol. Otol.* 2002; 116: 831–838.